

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 817 B

(21) A bejelentés száma: 407/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 02. 07.
(30) Elsőbbségi adatok:
031 068/90 1990. 02. 08. JP
056 220/90 1990. 03. 07. JP
059 328/90 1990. 03. 09. JP

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 265/34

C 07 D 265/36
C 07 D 279/14
C 07 D 279/16
C 07 D 417/04
C 07 D 417/06
C 07 D 413/04
C 07 D 413/06
A 61 K 31/535
A 61 K 31/54

(40) A közzététel napja: 1992. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 01. 28. SZKV 94/01

(72) Feltalálók:

Ozeki, Masakatsu, Wako-shi, Saitama-ken (JP)
Kodato, Shin-ichi, Kawaguchi-shi, Saitama-ken (JP)
Yasuda, Kousuke, Kounosu-shi, Saitama-ken (JP)
Kudo, Yukitsuka, Kyoto-shi, Kyoto-fu (JP)
Maeda, Kayoko, Osaka-shi, Osaka-fu (JP)

(73) Szabadalmaz:

Tanabe Seiyaku Co. Ltd., Osaka (JP)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás karbociklussal kondenzált tiazin- (vagy oxazin-) származékok és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

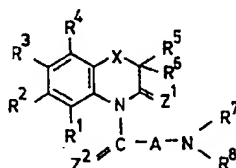
A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű tiazin- vagy oxazin-származékok előállítására. Ezek a vegyületek értékes hatóanyagok ischémiás agybetegségek és/vagy az agyi idegsejtek rendellenes nedvösszetételével összefüggő megbetegedések megelőzésére és kezelésére. Az (I) általános képletben R¹ és R² hidrogénatomot jelent vagy a benzolgyűrűvel együtt naftalingyűrűt képez, R³ és R⁴ hidrogénatomot jelent vagy az egyik halogénatomot, a másik hidrogénatomot jelent, X jelentése kénatom vagy oxigénatom, R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, cikloalkil-csoportot jelent, vagy a halogénatom, alkoxicsoprot, trifluor-metilcsoport és alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoportot, naftilcsoportot vagy halogén-fenilcsoporttal helyettesített alkilcsoportot vagy tienilcsoportot jelent,

Z¹ és Z² közül az egyik oxigénatomot és a másik két hidrogénatomot jelent,

A jelentése alkilcsoport,

R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkil-, alkenil-, alkinil- vagy dialkoxi-fenilcsoporttal helyettesített alkilcsoportot jelent vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal 5- vagy 6-tagú, adott esetben 1 további nitrogén- vagy oxigén-heteroatomot tartalmazó telített heterociklusos csoportot vagy egy további nitrogénatomot tartalmazó 5 tagú telítetlen heterociklusos csoportot alkotnak,

azzal a megkötéssel, hogyha R¹ és R² egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor Z² jelentése oxigénatom, valamint R⁵ és R⁶ közül az egyik halogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprot, trifluor-metilcsoport és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenil-, naftil- vagy tienilcsoport jelent.



(I)

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű tiazin- és oxazin-származékok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Közelebbről a találmány olyan új tiazin- vagy oxazin-származékok előállítására vonatkozik, amelyek felhasználhatók ischémiás agybetegség és/vagy az agyi neuronoknál rendellenes nedvösszetétel megelőzésére és kezelésére.

Agybeli vérzés vagy tromboembólia következtében fellépő hemokinetikus rendellenes nedvösszetétel a glükóz és az oxigén hiányát váltja ki. Az említett anyagok az idegsejti aktivitásnál az energiaforrást jelentik, így ezek hiánya az ischémiás sérülés helyén idegi sejtnekrózist okoz. Az ilyen ischémiás agybetegségek kezelésére napjainkig olyan gyógyszereket alkalmaztak, mint például a Flunarizine-dihidroklorid, amely képes növelni az agyi véráramot és elősegíteni például az oxigén és a glükóz eljutását az ischémiás sérülés helyére.

Ezen túlmenően a közelmúltban tisztázták, hogy a kalcium részt vesz ischémia esetében a sejtkárosodásban és az ilyen típusú károsodás megelőzhető, ha megakadályozzuk a kalcium eljutását az idegsejtekhez (lásd: Trends in Pharmacological Science, 10, 397 (1989)). Érthető tehát, hogy az orvostudomány részéről fennáll az igény olyan kalcium-antagonista hatású vegyületek, amely közvetlenül hat az agysejtekre.

Célul tűztük ki tehát olyan vegyületek előállítását, amelyeknek az agyi szöveteken belül a kalcium-antagonista hatása kiváló, és ezért felhasználhatók ischémiás agybetegségeknél és/vagy az agyi idegsejtek rendellenes nedvösszetételénél megelőzésre és kezelésre.

Felismertük, hogy az új (I) általános képletű tiazin- vagy oxazin-származékok a fenti követelményeket kielégítik. Az (I) általános képletben

R¹ és R² hidrogénatomot jelent vagy a benzolgyűrűvel együtt naftalingyűrűt képez,

R³ és R⁴ hidrogénatomot jelent vagy az egyik halogénatomot, a másik hidrogénatomot jelent,

X jelentése kénatom vagy oxigénatom,

R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, vagy 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportot jelent, vagy a halogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthoz, trifluor-metilcsoport és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoportot, naftilcsoportot vagy halogén-fenilcsoporttal helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot vagy tienilcsoportot jelent,

Z¹ és Z² közül az egyik oxigénatomot és a másik két hidrogénatomot jelent,

A jelentése 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2-6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1-6 szénatomos)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal 5- vagy 6-tagú, adott esetben 1 további

nitrogén- vagy oxigén-heteroatomot tartalmazó telített, heterociklusos csoportot vagy egy további nitrogénatomot tartalmazó 5 tagú telítetlen heterociklusos csoportot alkotnak,

5 azzal a megkötéssel, hogyha R¹ és R² egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor Z² jelentése oxigénatom, valamint R⁵ és R⁶ közül az egyik halogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporthoz, trifluor-metilcsoport és 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenil-, naftil- vagy tienilcsoportot jelent.

A találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek gyógyszeratilag elfogadható sóit is.

15 A 116 368 számú európai közrebecsítési iratban a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kémiai szerkezetéhez hasonló szerkezetű 3-oxo-1,4-benzoxazin-származékokat ismertetnek, ezek a vegyületek azonban a leírás szerint kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére alkalmasak.

20 A 2 332 756 számú francia szabadalmi leírásban a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kémiai szerkezetéhez hasonló szerkezetű 3-oxo-1,4-benzoxazin-származékokat ismertetnek, ezek a vegyületek azonban a leírás szerint gyulladásgátló hatásúak.

25 A 3 748 321 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban trunkvilláns hatású benzoxazin- és benzotiazin-4-karboxamid-származékokat ismertetnek.

30 Visszatérve a helyettesítő-jelentésekre, az 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-, alkilén- vagy alkoxicsoporthoz előnyösen 1-4 szénatomot tartalmaznak. A 2-6 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy alkinilcsoportok előnyösen 2-4 szénatomot tartalmaznak. A 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportok előnyösen 5-6 szénatomot tartalmaznak. A szubsztituált fenilcsoportokra megemlíthetjük például a halogén-fenil-, dihalogén-fenil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkil-fenil-, (1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-fenil- vagy a di(1-6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-fenilcsoportot. A nitrogéntartalmú heterociklusos csoportokra példaképpen megemlíthetjük az indazolil-, morfolinil-, piperidinil-, és a piperazinilcsoportot.

45 Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösen azok, amelyek (I) általános képletében R³ és R⁴ egyaránt hidrogénatomot jelentenek, R⁵ és R⁶ közül az egyik hidrogénatom és a másik halogén-fenil- vagy trihalogén-(1-6 szénatomot tartalmazó) alkil-fenilcsoport. A jelentése metilén- vagy etilcsoport, X jelentése kénatom, míg R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket a következő eljárásokban állíthatjuk elő.

(a) A eljárás

55 Az (I) általános képletű vegyületek tehát előállíthatók úgy, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X és Z¹ jelentése a korábban megadott – vagy sóját valamely (III) általános képletű vegyülettel – a képletben A és Z² jelentése a korábban megadottak, míg Y¹ és Y² egy-

mástól függetlenül reakcióképes maradékot jelentenek – reagáltatjuk, majd egy így kapott (IV) általános képletű közüterméket – a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X, A, Z^1, Z^2$ és Y^1 jelentése a korábban megadott – valamely (V) általános képletű aminvegyülettel – a képletben R^7 és R^8 jelentése a korábban megadott – vagy az utóbbi sójával reagáltatunk.

(b) B eljárás

Az (I) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet vagy sóját valamely (VI) általános képletű vegyülettel – a képletben Z^2, A, R^7 és R^8 jelentése a korábban megadott, míg Y^3 jelentése reakcióképes maradék – reagáltatjuk.

(c) C eljárás

Az A helyén etilénsoportot, Z^1 helyén kettő hidrogénatomot és Z^2 helyén oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet vagy sóját valamely (VII) általános képletű akrilsav-származékkal – a képletben Y^2 jelentése a korábban megadott – reagáltatjuk, majd egy így kapott (VIII) általános képletű közüterméket – a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ és X jelentése a korábban megadott – valamely (V) általános képletű aminvegyülettel reagáltatunk.

(d) D eljárás

Az R^7 és R^8 helyettesítők közül legalább az egyik helyén 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely (I-a) általános képletű vegyületet – a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X, A, Z^1$ és Z^2 jelentése a korábban megadott, míg R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport – vagy sóját valamely (IX) általános képletű vegyülettel – a képletben R^8 jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és Y^4 jelentése reakcióképes maradék – reagáltatjuk.

A fentiekben ismertetett eljárásoknál a kiindulási (II), (V), (VI) és (I-a) általános képletű vegyületeket használhatjuk szabad formában vagy hagyományos savaddíciós sók, így például ásványi savakkal vagy szerves savakkal képzett sók formájában. Az Y^1, Y^2, Y^3 és Y^4 reakcióképes maradékokra példaképpen megemlíthetjük a halogénatomokat (így például a klór- vagy brómatomot), az alkilrészen 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonil-oxicsoportokat és alkil-fenil-szulfonil-oxicsoportokat.

A (II) általános képletű vegyületek és a (III), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyületek közötti kon-

denzációs reakciókat, illetve az (I-a) és (IX) általános képletű vegyületek közötti kondenzációs reakciókat egy alkalmas oldószerben bázis jelenlétében hajthatjuk végre. A reagáltatásoknál széles hőmérséklet-tartományban dolgozhatunk, és pedig 0 °C-nál alacsonyabb hőmérsékletek és megemelt hőmérsékletek közötti tartományban, előnyösen 0 °C és 100 °C között.

A (IV) vagy (VIII) általános képletű vegyületek és az (V) általános képletű aminvegyületek közötti reagáltatásokat bázis jelenlétében vagy távollétében, alkalmas oldószerben vagy ilyen oldószer használata nélkül hajthatjuk végre. Ezt a reagáltatást is széles hőmérséklet-tartományban, azaz hűtés közben vagy megemelt hőmérsékleten, előnyösen 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleteken hajthatjuk végre.

A fenti reagáltatásoknál használható bázisok közé tartoznak hagyományos bázisok, előnyösen tri(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-aminok, N-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-morfolinok, N,N-di(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-anilinek, piridin, alkálifém-hidrogén-karbonátok és alkálifém-karbonátok.

A fenti reagáltatásoknál hasznosító oldószerek közé tartoznak hagyományos közömbös oldószerek, előnyösen az aceton, toluol, tetrahidrofuran, dioxán, metilén-klorid, kloroform, dimetil-formamid, dimetil-szulfid, metanol és az etanol.

Ha Z^1 jelentése kettő hidrogénatom, akkor a fenti reakciók racemizálódás nélkül mennek végbe, és így – ha olyan optikailag aktív kiindulási anyagot használunk, amelynél Z^1 jelentése kettő hidrogénatom – optikailag aktív (I) általános képletű vegyület állítható elő.

Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületeket adott esetben optikai rezolválásnak vethetjük alá optikailag aktív (I) általános képletű vegyületek előállítására céljából. E célra rezolválószerként bármely hagyományos rezolváló szert használhatunk, így például optikailag aktív 3-[(5-klór-2-nitro-fenil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat. Így például egy (I) általános képletű optikailag aktív vegyület előállítható úgy, hogy egy (I) általános képletű racém vegyületet egy rezolválószerrel reagáltatunk, az így kapott diasztereomer sőt az egyes izomerekre szétválasztjuk oldószerben mutatott oldékonyságbeli különbség alapján, majd bázisos anyaggal kezelést végzünk a sóból az optikailag aktív izomer felszabadítása céljából.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek szabad formában vagy gyógyászati lag elfogadható sók formájában lehetnek. A gyógyászati lag elfogadható sók közé tartoznak szerves savakkal képzett sók (például hidrokloridok, hidrobromidok vagy szulfátok) vagy szerves savakkal képzett addíciós sók (például oxalátok, fumarátok vagy maleátok).

Az (I) általános képletű vegyületek közé tartoznak a tiazin- vagy oxazin-gyűrű 2-helyzetében meglévő aszimmetrikus szénatomra tekintettel optikai izomerek, illetve ilyen izomerek elegyei is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyülete-

ket vagy gyógyászatiilag elfogadható sókat tartalmazó gyógyászati készítmények, így például tabletták, granulák, kapszulák, porok vagy injekciók beadhatók orálisan vagy parenterálisan melegvérűeknek, így embereknek is.

Az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sója dózisa számos tényezőtől, így például a beadás módjától, a kezelendő személy korától, testtömegétől és állapotától, továbbá a megbetegedés súlyosságától függően változhat, rendszerint azonban naponta mintegy 0,1–100 mg/kg, előnyösen naponta mintegy 3–30 mg/kg nagyságú dózist alkalmazunk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek közül a (II-a) általános képletű kiindulási vegyületek új vegyületek. Ebben a képletben X' jelentése kénatom vagy oxigénatom, R⁵¹ és R⁶¹ egymástól függetlenül hidrogénatomot, vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, szubsztituált fenil-, naftil-, halogén-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy tienilcsoportot jelent, míg Z¹¹ jelentése oxigénatom vagy kettő hidrogénatom, azzal a megkötéssel, hogyha Z¹¹ jelentése kettő hidrogénatom, míg R⁵¹ és R⁶¹ egyaránt hidrogénatomot jelentenek, akkor X' jelentése kénatom.

A Z¹¹ helyén oxigénatomot tartalmazó (II-a) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely (X) általános képletű vegyületet – a képletben X' jelentése a korábban megadott – valamely (XI) általános képletű vegyülettel – a képletben Y⁵ jelentése halogénatom, Y⁶ jelentése halogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport, míg R⁵¹ és R⁶¹ jelentése a korábban megadott – reagáltatunk bázis (például nátrium-acetát vagy kálium-hidroxid) jelenlétében vagy távollétében, és ha egy (XII) általános képletű vegyületet – a képletben R⁵¹, R⁶¹, X' és Y⁵ jelentése a korábban megadott – kapunk, akkor ezt a vegyületet gyűrűzárási reakcióba visszük egy bázis, például kálium-karbonát jelenlétében.

A Z¹¹ helyén oxigénatomot, míg R⁵¹ és R⁶¹ közül az egyik helyén hidrogénatomot és a másik helyén szubsztituált fenil-, naftil-, halogén-fenil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy kéntartalmú monoheterociklusos csoportot tartalmazó (II-a) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely (XIII) általános képletű vegyületet – a képletben X' jelentése a korábban megadott – halogénezünk, az így kapott 3-halogénezett származékot ezután szubsztituált benzollal, naftalinnal vagy kéntartalmú monoheterociklusos vegyülettel reagál-

tatunk egy Lewis-sav, így például ón(IV) klorid jelenlétében, vagy pedig valamely (XIII) általános képletű vegyületet egy szubsztituált vagy szubsztituátlan benzaldehiddel reagáltatunk egy bázis, például nátrium-metilát jelenlétében, majd az így kapott köztiterméket katalitikus redukálásnak vetjük alá egy katalizátor, például szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében.

A Z¹¹ helyén kettő hidrogénatomot tartalmazó (II-a) általános képletű vegyületek előállíthatók úgy, hogy valamely megfelelő, Z¹¹ helyén oxigénatomot tartalmazó (II-a) általános képletű vegyületet redukálunk, redukálószerként például egy alkálifém-bór-hidridet vagy diboránt használva.

A többi (II) általános képletű vegyületek is előállíthatók a megfelelő, adott esetben szubsztituált 2-amino-(tio)fenolból vagy egy megfelelő, adott esetben szubsztituált 1-amino-naftolból vagy 1-amino-2-naftalin-tiolból az előzőekben ismertetett módszer szerint.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatékonyságát a következő kísérletekben vizsgálhatjuk.

25

1. kísérlet

Kalciumnak az agyi synaptosomák által történő felvétele elleni hatás

30

Patkány agykérgéből a The Journal of Physiology, 387, 415–423 (1989) szakirodalmi helyen ismertetett eljárással agyi synaptosoma-szuszenziót készítettünk, majd ehhez a szuszpenzióhoz a Dojin Kenkyusho japán cég által Fura 2-MA márkanéven szállított fluoreszcens reagenst, azaz 1-(2-(5'-karboxi-oxazol-2'-il)-6-amino-benzofurán-5-oxi)-2-(2'-amino-5'-metil-fen-oxi)-etán-N,N',N''-tetraecetsav-pentaacetoxi-metil-észtert, majd ezután a kísérleti vegyület oldatát és végül depolarizációs célokból kálium-kloridot adunk. Az így kapott elegy fluoreszcens sugárzásának mértékét 500 nm-nél mérjük úgy, hogy sejten belüli kalcium mérésére alkalmas berendezéssel (Nippon Bunko K. K. japán cég által CAF-100 néven szállított) 340 nm és 380 nm hullámhosszaknál ibolyántúli sugarakkal kölcsönös besugárzást végzünk. A kísérleti vegyületeknek a synaptosomák által történő kalcium-felvételre kifejtett gátló hatását a csúcsként jelentkező fluoreszcens sugárzási erősség változásának (R) aránya alapján a következő egyenlet szerint számítjuk ki. Kontrollként kísérleti vegyület helyett dimetil-szulf-oxidot használunk.

50

$$A \text{ kalcium-felvétel gátlási aránya (\%)} = \left(1 - \frac{\text{hatóanyaggal kezelt csoport átlaga}(\Delta R)}{\text{kontroll csoport átlaga}(\Delta R)} \right) \times 100$$

ahol R = fluoreszcens sugárzás erőssége 340 nm-nél/fluoreszcens sugárzás erőssége 380 nm-nél.

Ha a következő 1. táblázatban felsorolt vegyületeket 10⁻⁵ mól koncentrációban kísérleti hatóanyagként

használjuk, akkor a kalciumfelvétel vonatkozásában következő gátlási aktivitásokat észleljük.

1. táblázat

Kísérleti vegyület: (1-b) általános képletű vegyület								
Kis. vegy. sorszáma	R ¹	R ²	R ³	Z ¹	Z ²	A'	-NR ⁷ R ⁸	Kalciumfelvételi gátlási aránya (%)
1	fenilcsoport		4-klór-fenilcsoport	H ₂	O	-CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	69,8
2	fenilcsoport		4-klór-fenilcsoport	H ₂	O	-CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	54,2
3	fenilcsoport		3-(trifluor-metil)-fenilcsoport	O	H ₂	-CH ₂ CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	59,6
4	fenilcsoport		4-klór-fenilcsoport	O	H ₂	-CH ₂ CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	67,0
5	H	H	4-klór-fenilcsoport	H ₂	O	-CH ₂ -	N-metil-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-aminocsoport	70,1
6	fenilcsoport		4-klór-fenilcsoport	H ₂	O	-CH ₂ -	piperidinocsoport	55,6
7	fenilcsoport		3-klór-fenilcsoport	H ₂	O	-CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	54,2
8	fenilcsoport		2,4-diklór-fenilcsoport	H ₂	O	-CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	56,2
9	fenilcsoport		4-klór-fenilcsoport	O	H ₂	-CH ₂ CH ₂ -	imidazoliocsoport	51,8
10	fenilcsoport		4-klór-benzilcsoport	O	H ₂	-CH ₂ CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	53,4

2. kísérlet

Kálium-cianiddal kiváltott agyi oxigénszegénység elleni védőhatás

A kísérleti vegyületet orálisan egereknek adjuk be. A beadás után egy órával a farokvénába kálium-cianidot adunk be 2,4 mg/kg dózisban, majd az egér túlélési idejét

55 (másodperc) mérjük. A hatóanyaggal kezelt csoportban, illetve a kontrollcsoportban az átlagos túlélési idő alapján a következő egyenletet figyelembe véve kiszámítjuk a túlélési idő meghosszabbításának arányát. A kontrollcsoportnál hatóanyag helyett desztillált vizet adagolunk.

$$A \text{ túlélési idő meghosszabbításának aránya (\%)} = \left(\frac{\text{Hatóanyaggal kezelt csoport átlagos túlélési ideje}}{\text{Kontrollcsoport átlagos túlélési ideje}} - 1 \right) \times 100$$

Eredmények

Ha a következő 2. táblázatban felsorolt vegyületeket orálisan adjuk be kísérleti vegyületeként 10 mg/kg

5 dózisban, akkor ezek a 2A és 2B táblázatokban megadott módon a túlélési idő vonatkozásában a következő meghosszabbítási arányokat mutatják.

2A táblázat

Kísérleti vegyület: (I-b) általános képletű vegyület									
Kísérleti vegyület sorszáma	R ¹	R ²	R ³	Z ¹	Z ²	A	R ⁷	R ⁸	Túlélési idő meghosszabbítási aránya (%)
1	H	H	4-klór-fenil-csoport	H ₂	O	-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	62
2	fenilcsoport		4-klór-fenil-csoport	H ₂	O	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	49
3	fenilcsoport		4-klór-fenil-csoport	H ₂	O	-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	65
4	fenilcsoport		4-fluor-fenil-csoport	O	H ₂	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	62
5	fenilcsoport		4-fluor-fenil-csoport	O	H ₂	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃	56
6	H	H	fenilcsoport	H ₂	O	-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	48

2B táblázat

Kísérleti vegyület: (I-c) általános képletű vegyület						
Sorszám	X	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Túlélési idő meghosszabbítási aránya (%)
7	S	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	42
8	O	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	93

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek tehát képesek a kalciumfelvételt meggátolni az agyi synaptosomákba, továbbá kiváló centrális kalcium-antagonista aktivitást és/vagy kiváló kalcium-antagonista aktivitást mutatnak a központi véredényekben, így felhasználhatók akut és krónikus periódusokban az agyi véráram rendellenességeiből adódó agyi megbetegedések kezelésére és megelőzésére, így például arachnoida alatti vérzés vagy agyi infarktus kezelésére és megelőzésére. Az (I) általános képletű vegyületek ugyanakkor képesek az agyi idegsejteket megvédeni. Így például, ha a 2-(4-klór-fenil)-4-(dietyl-amino)-acetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint intraperitoneálisan négy napon át naponta kétszer 1,5 mg/kg dózisban beadjuk négy ligált véredényű, gyorsan múló agyi ischémiában szenvedő patkányoknak, akkor a hippocampus CA₁-régiójában a normális piramidális sejtek száma mintegy mintegy 90%-kal nő a hatóanyagot nem kapott csoporttal összehasonlításban. Így tehát az (I) általános képletű vegyületek hatásosan hasznosíthatók egy sor olyan megbetegedés megelőzésére, kezelésére és csillapítására, amelyek az agyi idegsejtek rendellenes nedvösszetételével kapcsolatosak. Így felhasználhatók a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek például a tudat zavarainak (így például aluszékonyság-

35 nak, mély álomnak, mély kábultságnak, bódulatnak vagy kódoösségnek), mozgási rendellenességeknek (például a Parkinson-kórnak), agyi idegbetegségeknek (például vizeleti zavarnak), beszédzavaroknak és nyelvi rendellenességeknek (így például artikulációs rendellenességeknek, központi beszédhiánynak vagy szemantikus beszédhiánynak), érzékelési rendellenességeknek, (így például fájdalomnak, szessthesiának vagy hőérzékelési rendellenességeknek), pszichológiai rendellenességeknek (így például elmebajnak, hallucinálásnak, téveszmének, önkívületnek, kóros vándorlási hajlamnak, melankóliának, neurozishnak vagy emocionális visszatartási képtelenségnek) és hasonló betegségeknek a kezelésére, továbbá visszaesés megelőzésére, illetve a különböző symptomák súlyosbodásának és előrehaladásának megelőzésére. Ráadásul a találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek csak csekély hatást fejtenek ki a szívre és a keringési szervekre, így jellemző rájuk a közvetlen hatás az agysejtekre. Ugyanakkor az (I) általános képletű vegyületeknek alacsony a toxicitásuk és így nagy biztonsággal adagolhatók. Így például, ha a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül a 2-(4-klór-fenil)-4-(dietyl-amino)-acetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-oxalátot, 3-(4-klór-fenil)-1-(dietyl-amino)-acetil-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]ti-

azin-oxalátot vagy az 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2[3H]-on-oxalátot orálisan egereknek 500 mg/kg dózisban beadjuk, akkor egyetlen egér sem pusztul el még hét nap elteltével sem.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. példa

(1) Szobahőmérsékleten keverés közben 4,0 g 2-(4-fluor-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin, 2,91 g nátrium-bór-hidrid és 100 ml tetrahidrofuran keverékéhez cseppenként hozzáadunk 12,5 ml bór-trifluorid-dietil-éter komplexet, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyatódó hűtő alkalmazásával másfél órán át forraljuk. Lehűtés után a reakcióelegyhez cseppenként 35 ml 10%-os sósavoldatot adunk, majd visszafolyatódó hűtő alkalmazásával további egy órán át forralást végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd a vizes elegyet kálium-karbonáttal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítva 3,45 g (91%) mennyiségben 2-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapunk 134–135,5 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

(2) Az előző bekezdés szerinti vegyületből 2,60 g és 3,6 ml trietil-amin 45 ml metilén-kloriddal készült oldathoz jeges hűtés közben cseppenként hozzáadjuk 1,70 ml klór-acetil-klorid 5 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékhoz etil-acetátot és vizet adunk. Az így kapott etil-acetátos fázist elválasztása után vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítva 3,02 g (89%) mennyiségben a 122–123,5 °C olvadáspontú 4-(klór-acetil)-2-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapjuk.

(3) Az előző bekezdés szerinti vegyületből 1,20 g 15 ml tetrahidrofuranál készült oldathoz hozzáadunk 15 ml metanollal készült 15%-os dimetil-amin-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékhoz etil-acetátot és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. Az etil-acetátos fázist elválasztása után vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk etanol és dietil-éter elegyében, majd az így kapott oldathoz ekvivalens mennyiségben oxálsavat adunk. A képződött csapadékot végül etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 1,45 g (93%) mennyiségben a 171,5–172,5 °C olvadáspontú 4-(dimetil-amino)-acetil-2-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-oxalátot kapjuk.

2–17. példák

(1) Ha az 1. példa (1) lépésében ismertetett módon járunk el, akkor megfelelő kiindulási vegyületekből a 3. és 4. táblázatban felsorolt vegyületeket állíthatjuk elő.

3. táblázat

A vegyületre jellemző szimbólum	(II-b) általános képletű vegyületek			
	R ²	R ³	X	Op. (átkristályosításhoz használt oldószer)
A	H	Cl	S	139–142 °C (diizopropil-éter)
B	H	H	O	99–100 (diizopropil-éter és n-hexán elegye)

4. táblázat

A vegyületre jellemző szimbólum	(II-c) általános képletű vegyület	
	R ⁵	Op. (átkristályosításhoz használt oldószer)
C	3-(trifluor-metil)-csoport	74–75 °C (n-hexán)
D	naftilcsoport	101,5–103 °C (diizopropil-éter és n-hexán elegye)
E	tienilcsoport	84–89 °C (etil-acetát és n-hexán elegye)
F	2,4-diklór-fenil-csoport	93–95 °C (etil-acetát és n-hexán elegye)
G	3-metil-fenilcsoport	110–112 °C (etil-acetát és n-hexán elegye)

(2) A fenti (1) lépésben ismertetett módon előállított vegyületekből vagy megfelelő analóg vegyületekből az 1. példa (2) lépésében ismertetett módon klór-acetil-kloriddal végzett reagáltatás útján állíthatjuk elő az 5. és 6. táblázatokban felsorolt vegyületeket.

5. táblázat

A vegyületre jellemző szimbólum	(IV-a) általános képletű vegyület			
	R ²	R ³	X	Op. (átkristályosításhoz használt oldószer)
A	H	Cl	S	119,5–121 °C (etil-acetát és n-hexán elegye)
B	H	H	O	karamell, tömegspektrum (m/z): 321 (M ⁺), IR ν_{max} (cm ⁻¹): 1670

6. táblázat

A vegyületre jellemző szimbólum	(IV-b) általános képletű vegyület	
	R ⁵	Op. (átkristályosításhoz használt oldószer)
C	3-(trifluor-metil)-fenil-csoport	104–105,5 °C (etil-acetát és n-hexán elegye)
D	naftilcsoport	133–135,5 °C (etanol)
E	tienilcsoport	93–97 °C (etanol)

A vegyület-re jellemző szimbólum	(IV-b) általános képletű vegyület	
	R ⁵	Op. (átkristályosításhoz használt oldószer)
F	2,4-diklór-fenilcsoport	karamell, tömegspektrum (m/z): 371 (M ⁺) IR ν_{max} CHCl_3 max (cm ⁻¹): 1670
G	3-metil-fenilcsoport	121–123 °C (diizopropil-éter)
H	4-klór-fenilcsoport	94–95 °C (etanol)
I	4-metoxi-fenilcsoport	110–112 °C (dietil-éter)

(3) A fenti, (2) lépésben kapott vegyületekből vagy az 1. példa (2) lépésében ismertetett módon kapott vegyületekből megfelelő aminokkal az 1. példa (3) lépésében ismertetett módon végzett reagáltatás útján a 7–9. táblázatokban felsorolt célvegyületeket állíthatjuk elő.


7. táblázat

A példa száma	(I-d) általános képletű vegyület		
	R ²	R ³	Op. (átkristályosításhoz használt oldószer)
2.	H	Cl	Oxalát: 162–163,5 °C (etanol és dietil-éter elegye)

8. táblázat

Példa sorszáma	(I-c) általános képletű vegyület		
	R ⁵	$\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ / \\ -\text{N} \\ \backslash \\ \text{R}^8 \end{array}$	Op. (átkristályosításhoz használt oldószer)
3	4-klór-fenilcsoport	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	65–68 °C (diizopropil-éter és n-hexán elegye) oxalát: 143–144 °C (bom.) (metanol és dietil-éter elegye)
4	4-metoxi-fenilcsoport	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	oxalát: 180–182 °C (etanol)
5	3-(trifluor-metil)-fenilcsoport	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	oxalát: 111–113 °C (bom.) (etanol-dietil-éter)
6	1-naftilcsoport	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	oxalát: 146–148 °C (bom.) (etanol-dietil-éter)
7	2-tienilcsoport	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	oxalát: 166,5–167,5 °C (bom.) (etanol-dietil-éter)
8	2,4-diklór-fenilcsoport	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	oxalát: 177–179 °C (etanol-dietil-éter)
9	2,4-diklór-fenilcsoport	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	oxalát: 177–179 °C (etanol-dietil-éter)
10	4-metil-fenilcsoport	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	oxalát: 161–163 °C (etanol-dietil-éter)

9. táblázat

Példa sorszáma	(I-f) általános képletű vegyület		
	X	$\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ / \\ -\text{N} \\ \backslash \\ \text{R}^8 \end{array}$	Op. (átkristályosításhoz használt oldószer)
11	S	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	hidroklorid: 253,5–255,5 °C (bom.) (etanol-dietil-éter)
12	S	1-pirrolidinilcsoport	oxalát: 177–179 °C (bom.) (etanol-dietil-éter)
13	S	morfolinocsoport	oxalát: 197,5–198,5 °C (bom.) (metanol)
14	O	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	oxalát: 211–213 °C (bom.) (etanol-dietil-éter)
15	O	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	oxalát: 144–146 °C (bom.) (etanol-dietil-éter)
16	S	$-\text{NHCH}_3$	oxalát: 225–227 °C (bom.) (metanol)
17	S		oxalát: por tömegspektrum (m/z): 498, 496 (M ⁺), 345 IR ν_{max} CH_2CH_2 max (cm ⁻¹): 1720, 1670

18. példa

(1) Keverés és jeges hűtés közben 9,62 g 2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin, 6,0 g nátrium-hidrogén-karbonát, 100 ml metilén-klorid és 50 ml víz elegyéhez 30 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadjuk 5,0 g akrilóil-klorid 20 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután a szer-ves fázist mossuk, majd szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kristályokat végül n-hexánnal mossuk, amikor 10,76 g (93%) mennyiségben a 122–124 °C olvadáspontú 2-(4-klór-fenil)-4-akrilóil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapjuk.

(2) Az előző bekezdés szerinti vegyületből 2,21 g 50 ml etanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 20 ml etanollal készült 31%-os dimetil-amin-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékhoz etanolos sósavoldatot adunk. Az etanolt ezután ledesztilláljuk, majd a maradékot etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 2,13 g (77%) mennyiségben a 188–190 °C olvadáspontú 2-(4-klór-fenil)-4-[3-(dimetil-amino)-propionil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-hidrokloridot kapjuk.

19. példa

Ha a megfelelő kiindulási anyagot a 18. példa (2) lépésében ismertetett módon kezeljük, akkor a 10. táblázatban megadott (I-g) képletű vegyületet kapjuk.

10. táblázat

Példa sorszáma	(I-g) általános képletű vegyület	
	$\begin{array}{c} R^7 \\ \\ -N- \\ \\ R^8 \end{array}$	Op. (átkristályosításhoz használt oldószert)
19.	$-N(C_2H_5)_2$	hidroklorid: 191–194 °C (etanol-dietil-éter)

20. példa

Jeges hűtés közben 0,52 g 2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin és 0,97 g N,N-dimetil-anilin 15 ml metilén-kloriddal készült oldatához hozzáadunk 0,63 g dimetil-amino-acetil-klorid-hidrokloridot, majd az így kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. A reakcióelegyhez ezután vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. A kloroformos fázist mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot sósavval kezeljük, majd a képződött sötét etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,63 g (86%) mennyiségben a 253–255 °C olvadáspontú (bomlik) 2-(4-klór-fenil)-4-(dimetil-amino)-acetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-hidrokloridot kapjuk.

21. példa

Szobahőmérsékleten 1,80 g 2-(4-klór-fenil)-4-(N-metil-amino-acetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin, 0,52 ml allil-bromid, 2,25 g kálium-karbonát és 20 ml dimetil-formamid elegyét 3,5 órán át keverjük, majd a reakcióelegyet vízbe öntjük és a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumból az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor kapott karamellszerű anyagot feloldjuk dietil-éterben, majd a kapott oldathoz 1,1 mól ekvivalens mennyiségű oxálsavat adunk. A képződött csapadékot kiszűrés után dietil-éterrel mossuk, majd szárítjuk. Így por alakban 4-(N-allil-N-metil-amino-acetil)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-oxalátot kapunk.

Tömegspektrum (m/z): 374, 372 (M⁺)

IR spektrum (ν_{max}^{nujol} (cm⁻¹): 1720, 1680

22. példa

A 21. példában ismertetett módon 2-(4-klór-fenil)-4-(N-metil-amino-acetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint 2-propinil-bromiddal reagáltatunk, amikor 4-(N-(2-propinil)-N-metil-amino-acetil)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-oxalátot kapunk, amelynek olvadáspontja etanol és dietil-éter elegyéből végzett átkristályosítás után 169,5–171 °C (bomlik).

23. példa

(1) Jeges hűtés közben 1,08 g 2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin, 20 ml etil-acetát és 20 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat keverékéhez cseppenként hozzáadjuk 0,97 g 4-bróm-butiril-klorid 5 ml etil-acetáttal készült oldatát keverés mellett, majd ezután az etil-acetátos fázist elválasztjuk, mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot etil-acetát és n-hexán elegyéből átkristályosítjuk, amikor 1,58 g (93%) mennyiségben a 91–92 °C olvadáspontú 4-(4-bróm-butiril)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapjuk.

(2) Az előző bekezdés szerinti vegyületből 1,19 g 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 5 ml, tetrahydrofuránnal készült 20%-os dimetil-amin-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. A reakció befejeződése után az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékhoz etil-acetátot és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. Az etil-acetátos fázist elválasztása után mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos maradékot feloldjuk etanolban, majd a kapott oldathoz 0,22 g mennyiségben oxálsavat adunk. A képződött csapadékot végül etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 1,03 g (76%) mennyiségben a 170–170,5 °C olvadáspontú (bomlik) 2-(4-klór-fenil)-4-[4-(dimetil-amino)-butanoil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-oxalátot kapjuk.

24. referenciapéllda

Szobahőmérsékleten 27,81 g 1-amino-2-naftalin-ti-
ol 500 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk
11,35 g nátrium-bór-hidridet, majd az így kapott
reakcióelegyet 20 percen át keverjük, és ezután csep-
penként 200 ml ecetsavat, majd 24,6 g nátrium-acetá-
tot adunk hozzá. Ezt követően a reakcióelegyhez csep-
penként 46,8 g α -bróm-4-klór-fenil-ecetsav-metil-ész-
tert adunk, majd az ekkor kapott reakcióelegyet szoba-
hőmérsékleten argongáz-atmoszférában egy éjszakán
át keverjük. Ezután a reakcióelegyet jeges vízbe önt-
jük, majd a képződött csapadékot szűrőssel elkülönít-
jük, mossuk, szárítjuk, végül pedig tetrahydrofuran és
n-hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 44,45 g
(82,6%) mennyiségben 235,5–237,5 °C olvadáspontú
kristályok alakjában 3-(4-klór-fenil)-1H-nafto[2,1-
b][1,4]tiazin-2(3H)-ont kapunk.

25–31. referenciapélldák

Megfelelő kiindulási anyagokból a 24. példában
ismertetett módon állíthatjuk elő a 11. táblázatban fel-
sorolt vegyületeket.

11. táblázat

Péllda sor- száma	(II-d) általános képletű vegyület		
	R ⁵	R ⁶	Op. (°C)
25A	H	H	200–201 °C *1
25B	CH ₃	CH ₃	182–183 °C *2
26.	H	3-klór-fenilcso- port	192–194 °C *1
27.	H	2-klór-fenilcso- port	250–252,5 °C *1
28.	H	4-bróm-fenilcso- port	244–246 °C *1
29.	H	4-fluor-fenilcso- port	252–253 °C *1
30.	H	3-(trifluor-metil)- fenilcsoport	203,5–206 °C *1
31.	H	2,4-diklór-fenil- csoport	233–235 °C *1

*1 tetrahydrofuran és hexán elegyből átkristályosítva

*2 tetrahydrofuran és diizopropil-éter elegyből átkristályosítva

32. referenciapéllda

Jeges hűtés közben 9,4 g 1-amino-2-naftol, 17,87 g
N,N-dimetil-anilin és 160 ml tetrahydrofuran keveré-
kéhez cseppenként hozzáadunk 18,97 g α -bróm-4-klór-
fenil-acetil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet
egy órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez
etil-acetátot adunk, majd az etil-acetátos fázist elvá-
lasztjuk, mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztillál-
juk. A kapott olajat feloldjuk 500 ml acetonban, majd
az így kapott oldathoz 40,8 g kálium-karbonátot adunk.
Az ekkor kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalma-
zásával kettő órán át forraljuk, majd az acetont ledesz-
tilláljuk. A maradékhoz vizet adunk. Az ekkor kivált

csapadékot szűrőssel elkülönítjük, mossuk, szárítjuk és
tetrahydrofuranból átkristályosítjuk. Így 13,28 g
(72,8%) mennyiségben 230,5–232 °C olvadáspontú 3-
(4-klór-fenil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]oxazin-2(3H)-ont
kapjuk.

33. referenciapéllda

A 32. példában ismertetett módon 1-amino-2-naf-
tolból és bróm-acetil-kloridból 1H-nafto[2,1-
b][1,4]oxazin-2(3H)-on állíthatók elő, amelynek olva-
dásponja tetrahydrofuranból végzett átkristályosítás
után 219–220,5 °C.

34. referenciapéllda

Szobahőmérsékleten keverés közben 38,45 g 3-
(4-klór-fenil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on és
22,32 g nátrium-bór-hidrid 1,0 l tetrahydrofuran
készült oldatához cseppenként hozzáadunk 100 ml
bór-trifluorid-dietil-éter komplexet, majd az így ka-
pott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásá-
val 2 órán át forraljuk. Lehűtése után a reakció-
elegyhez 200 ml metanolt, 300 ml 10%-os sósav-
oldatot és 150 ml tömény sósavoldatot adunk a felsó-
rolás sorrendjében, majd a reakcióelegyet visszafo-
lyató hűtő alkalmazásával további négy órán át for-
raljuk. Ezt követően a reakcióelegyhez jeges vizet
adunk, majd az így kapott elegyet kálium-karbonáttal
meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az ekstrak-
tumot mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztillál-
juk. A maradékot tetrahydrofuran és n-hexán elegy-
ből átkristályosítjuk. Így 32,3 g (88%) mennyiségben
185–186,5 °C olvadáspontú kristályok alakjában 3-
(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazint
kapunk.

35–44. referenciapéllda

A 25–33. példákban ismertetett módon előállított
vegyületeket a 34. példában leírt módon kezelve a 12.
táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk.

12. táblázat

Péllda sorszám- a	(II-e) általános képletű vegyület			
	X	R ⁵	R ⁶	Op. (°C)
35.	S	H	H	102–104 °C *2
36.	S	CH ₃	CH ₃	125–128 °C *2
37.	S	H	3-klór-fenil- csoport	135,5–136,5 °C *2
38.	S	H	2-klór-fenil- csoport	159–160,5 °C *2
39.	S	H	4-bróm-fe- nilcsoport	203–206 °C *2
40A	S	H	4-fluor-fe- nilcsoport	174–176 °C *2
40B	S	H		180–182 °C *2

Példa sorszám- a	(II-e) általános képletű vegyület			
	X	R ⁵	R ⁶	Op. (°C)
41.	S	H	3-(trifluor- metil)-fenil- csoport	137–139 °C
42.	S	H	2,4-diklór- fenil-cso- port	156–158 °C *2
43.	O	H	4-klór-fenil- csoport	168–170 °C *1
44.	O	H	H	hidroklorid: 211– 214 °C *3

*1 tetrahydrofuran és hexán elegyéből átkristályosítva

*2 etil-acetát és n-hexán elegyéből átkristályosítva

*3 etanolból átkristályosítva.

Megjegyzendő, hogy a 44. példa szerinti vegyület a Journal of the Chemical Society 121. kötet 647. oldal szakirodalmi helyről ismert.

45. példa

(1) Jeges hűtés közben 14,9 g 3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin és 13,7 g trietil-amin 300 ml metilén-kloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 10,2 g klór-acetil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, és ezután mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítva 15,45 g (88%) mennyiségben a 172–174 °C olvadáspontú 1-(klór-acetil)-3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]ti-azint kapjuk.

(2) Az előző bekezdés szerinti vegyületből 15,45 g és 13,6 g nátrium-jodid 100 ml tetrahydrofuranal készült szuszpenziójához hozzáadunk 80 ml dietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután az oldószert és a dietil-amint ledesztilláljuk, majd a maradékhoz etil-acetátot és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. Az etil-acetátos fázist elválasztása után mossuk, szárítjuk és bepároljuk, amikor 17,0 g mennyiségben olaj formájában 3-(4-klór-fenil)-1-[(dietil-amino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazint kapunk. Ezt a terméket feloldjuk etanolban, majd a kapott oldathoz 1 mólekvalens mennyiségben fumársavat adunk. A képződött csapadékot 1%-os vizes acetontól átkristályosítjuk, amikor 17,45 g (81%) mennyiségben a 164,5–166 °C olvadáspontú 3-(4-klór-fenil)-1-[(dietil-amino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-fumarátot kapjuk.

46–54. példák

(1) A 35–44. példákban ismertetett módon előállított vegyületeket a 45. példa (1) lépésében ismertetett módon klór-acetil-kloriddal reagáltatva a 13. táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk.

13. táblázat

Példa sorszám- a	(IV-c) általános képletű vegyületek			
	X	R ⁵	R ⁶	fizikai jellemzők
5				
46(1)	S	CH ₃	CH ₃	karamell: tömeg- spektrum (m/z): 305 (M ⁺) IR ν_{max} δ n-magában (cm ⁻¹): 1675
10				
47(1)	S	H	3-klór-fenil- csoport	op.: 156–157,5 °C *2
48(1)	S	H	2-klór-fenil- csoport	op.: 139–141 °C *3
15				
49(1)	S	H	4-bróm-fe- nil-csoport	op.: 178–180 °C *4
50(1)	S	H	4-fluor-fe- nil-csoport	op.: 125–127 °C *4
20				
51(1)	S	H	3-(trifluor- metil)-fenil- csoport	op.: 143–145 °C *4
52(1)	S	H	2,4-diklór- fenilcsoport	op.: 123–125 °C *4
25				
53(1)	O	H	4-klór-fenil- csoport	op.: 132–134 °C *3
30				
54(1)	O	H	H	olaj: tömeg- spektrum (m/z): 261 (M ⁺), IR ν_{max} δ n-magában (cm ⁻¹): 1675

*2 etil-acetát és n-hexán elegyéből átkristályosítva

*3 etanolból átkristályosítva

*4 diizopropil-éterből átkristályosítva

(2) Ha a fenti (1) lépésben ismertetett módon előállított köztterméket a 45. példa (2) lépésében ismertetett módon megfelelő aminvegyületekkel reagáltatjuk, akkor a 14. és 15. táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk.

14. táblázat

Példa sorszám- a	(I-h) általános képletű vegyületek oxalátsói		
	R ⁵	R ⁶	fizikai jellemzők
45			
46(2)	CH ₃	CH ₃	por: tömegspektrum (m/z): 342 (M ⁺) IR ν_{max} δ n-magában (cm ⁻¹): 1720 1675
50			
47(2)	H	3-klór-fenil- csoport	op.: 167–121,5 °C bomlik *5
55			
48(2)	H	2-klór-fenil- csoport	por: tömegspektrum (m/z): 424 (M ⁺) IR ν_{max} δ n-magában (cm ⁻¹): 1720, 1680
60			
49(2)	H	4-bróm-fenil- csoport	op.: 182–184 °C (bom- lik) *5

Példa sorszáma	(I-h) általános képletű vegyületek oxalátsói		
	R ⁵	R ⁶	fizikai jellemzők
50(2)	H	4-fluor-fenil-csoport	op.: 145–148 °C *5
51(2)	H	3-(trifluor-metil)-fenil-csoport	por: tömegspektrum (m/z): 458 (M ⁺) IR ν_{max} (cm ⁻¹): 1720 1680
52(2)	H	2,4-diklór-fenil-csoport	por: tömegspektrum (m/z): 458 (M ⁺) IR ν_{max} (cm ⁻¹): 1720 1680

*5 Etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítva

15. táblázat

Példa sorszáma	(I-i) általános képletű vegyületek oxalátsói			
	R ³	R ⁶	$\begin{array}{c} R^7 \\ / \\ -N \\ \backslash \\ R^8 \end{array}$	Fizikai jellemzők
53(2)	H	4-klór-fenil-csoport	N(C ₂ H ₅)	oxalát: op.: 168–170 °C (bomlik) *5
54(2)	H	H	N(CH ₃) ₂	hidroklorid: op.: 213–215 °C (bomlik) *5

*5 Etanol és dietil-éter átkristályosítva

55–65. példák

Ha a 34., 35., 40A., 40B., és 41–43. példák szerinti köztiterméket a 45. példa (1) lépésében ismertetett módon klór-acetil-kloriddal, majd a kapott vegyületeket a 45. példa (2) lépésében ismertetett módon megfelelő aminvegyületekkel reagáltatjuk, akkor a 16. táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk.

16. táblázat

Példa sorszáma	(I-j) általános képletű vegyületek oxalátsói			
	X	R ⁵	$\begin{array}{c} R^7 \\ / \\ -N \\ \backslash \\ R^8 \end{array}$	Fizikai jellemzők
55.	S	4-klór-fenil-csoport	-N(CH ₃) ₂	op.: 217–219 °C (bomlik) *6
56.	S	4-klór-fenil-csoport	1-pirrolidin-csoport	op.: 209–211 °C (bomlik) *7
57.	S	4-klór-fenil-csoport	1-piperidin-csoport	op.: 234–236 °C (bomlik) *7

Példa sorszáma	(I-j) általános képletű vegyületek oxalátsói			
	X	R ⁵	$\begin{array}{c} R^7 \\ / \\ -N \\ \backslash \\ R^8 \end{array}$	Fizikai jellemzők
58.	S	4-klór-fenil-csoport	morfolino-csoport	op.: 239–240 °C (bomlik) *7
59.	S	4-klór-fenil-csoport	-NHCH ₃	op.: 238,5–240,5 °C (bomlik) *7
60.	S	H	-N(CH ₃) ₂	op.: 215–216 °C (bomlik) *6
61.	S	4-fluor-fenil-csoport	-N(CH ₃) ₂	op.: 143–146 °C *5
62.	S	4-metil-fenil-csoport	-N(CH ₃) ₂	op.: 215–217 °C *5
63.	S	3-(trifluor-metil)-fenil-csoport	-N(CH ₃) ₂	op.: 193–195 °C (bomlik) *5
64.	S	2,4-diklór-fenil-csoport	-N(CH ₃) ₂	op.: 151–153 °C *5
65.	S	4-klór-fenil-csoport	-N(CH ₃) ₂	op.: 226–228 °C (bomlik) *7

*6 metanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítva

*7 metanolból átkristályosítva

35 66. példa

Jeges hűtés közben 0,62 g 3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin, 2 ml N,N-dimetil-anilin és 15 ml metilén-klorid keverékéhez kis adagokban hozzáadunk 1,26 g dimetil-amino-acetil-klorid-hidrokloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten kettő órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 30 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 0,36 g (45%) mennyiségben karamellszerű anyagként 3-(4-klór-fenil)-1-[(dimetil-amino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazint kapunk.

Az előző bekezdésben ismertetett módon előállított vegyületet feloldjuk dietil-éterben, majd a kapott oldathoz egy ekvivalens mennyiségben oxálsavat adunk. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd metanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így a 216–218 °C olvadáspontú (bomlik) 3-(4-klór-fenil)-1-[(dimetil-amino)-acetil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-oxalátsót kapjuk.

67. példa

(1) Jeges hűtés közben 1,50 g 3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin, 1,0 g nátrium-hidrogén-karbonát, 30 ml metilén-klorid és 15 ml víz keverékéhez cseppenként keverés közben hozzáadjuk 0,90 g akrilolil-klorid 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezt követően a szerves fázist elválasztjuk, mossuk, szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként toluol és acetone 50 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,37 g (78%) mennyiségben por alakjában 3-(4-klór-fenil)-1-propenolil-2,3-dihidro-1H-nafto-[2,1-b][1,4]tiazint kapunk.

Tömegspektrum (m/z): 365 (M⁺)

IR ν_{max} (cm⁻¹): 1660, 1620

(2) Az előző lépés szerinti vegyületből 1,33 g 10 ml tetrahydrofuránnal készült szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadjuk 15 ml, metanollal készült 17%-os dimetil-amin-oldatot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, amikor 1,39 g mennyiségben karamellszerű anyagként 3-(4-klór-fenil)-1-[3-(dimetil-amino)-propionil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazint kapunk.

Az így kapott vegyületet feloldjuk dietil-éterben, majd a kapott oldathoz egy mólekvalensnyi mennyiségben oxálsavat adjuk. A képződő csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd metanolból átkristályosítjuk. Így a 217–219 °C olvadáspontú (bomlik) 3-(4-klór-fenil)-1-[3-(dimetil-amino)-propionil]-2,3-dihidro-1H-nafto-[2,1-b][1,4]tiazin-oxalátot kapjuk.

68–69. referenciapéldák

Megfelelő kiindulási anyagokból a 24. példában ismertetett módon a 17. táblázatban felsorolt vegyületek állíthatók elő.

17. táblázat

Példa sorszáma	(II-d) általános képletű vegyületek		
	R ³	R ⁶	op.
68.	CH ₃	H	179,5–181 °C *1
69.	ciklohexilcsoport	H	215,5–217,5 °C *8

*1 tetrahydrofurán és n-hexán elegyből átkristályosítva

*8 tetrahydrofurán és diizopropil-éter elegyből átkristályosítva

70. referenciapélda

(1) 5,17 g 1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on, 5,62 g 4-klór-benzaldehid, 1,73 g nátrium-metilát és 80 ml dimetil-formamid elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazásával 4,5 órán át forraljuk, majd lehűtjük és vízbe öntjük. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, mossuk és szárítjuk. Ezt követően a csapadékot tetrahydrofurán és n-hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 4,28 g mennyiségben a 277–279 °C olvadáspontú 3-(4-klór-benzilidén)-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on-t kapjuk.

(2) Az előző lépés szerinti vegyületből 4,0 g, 2,0 g 10 tömeg% fémtartalmú szénhordozós palládium-katalizátor, 200 ml tetrahydrofurán és 40 ml etanol keverékét hidrogéngáz-atmoszférában atmoszferikus nyomáson 3 órán át keverjük. A reakció befejeződés után a szénhordozós palládium-katalizátort szűrővel eltávolítjuk, majd a szűrletből az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot etil-acetát és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 3,20 g mennyiségben a 185–186 °C olvadáspontú 3-(4-klór-benzil)-1N-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on-t kapjuk.

71. referenciapélda

Jeges hűtés közben 16,9 g 1-amino-2-naftol, 19,3 g N,N-dimetil-anilin és 200 ml tetrahydrofurán keverékéhez cseppenként hozzáadjuk klór-acetil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten egy órán át keverjük. A reakcióelegyhez ezután etil-acetátot adjuk, majd az etil-acetátos fázist elválasztjuk, mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott olajat feloldjuk 500 ml acetoneban, majd az így kapott oldathoz 75 g kálium-karbonátot adjuk. Az ekkor kapott keveréket visszafolyatós hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd az acetont ledesztilláljuk. A maradékhoz vizet adjuk, majd a képződő csapadékot szűrővel elkülönítjük, mossuk, szárítjuk és végül tetrahydrofuránból átkristályosítjuk. Így 13,1 g mennyiségben a 219–220,5 °C olvadáspontú 1H-nafto[2,1-b][1,4]oxazin-2(3H)-on-t kapjuk.

72. példa

(1) Jeges hűtés közben 10,0 g 3-(4-klór-fenil)-1H-nafto-[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on és 1,96 g 96%-os tisztaságú nátrium-hidroxid 150 ml dimetil-szulfóxiddal készült oldathoz hozzáadjuk 6,78 g 1-bróm-3-klór-propánt, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist mossuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként n-hexán és etil-acetát 5 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Végül metanolból végzett átkristályosítás után 8,04 g mennyiségben a 110–112,5 °C olvadáspontú 3-(4-klór-fenil)-1-(3-klór-propil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on-t kapjuk.

(2) Az előző lépés szerinti vegyületből 1,0 g, 3,72 g dietil-amin, 1,5 g nátrium-jodid, 1,8 g kálium-karbonát és 50 ml acetone keverékét visszafolyatós hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz vizet adjuk, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumból az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 20 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így olaj formájában 3-(4-klór-fenil)-1-[3-(dietil-amino)-propil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on-t kapunk.

Az így kapott vegyület dietil-éterrel készült oldatához egy mólekvalens mennyiségben oxálsavat adunk, majd a képződő csapadékot szűrőssel elkülönítjük, ezután pedig etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 0,75 g mennyiségben a 190,5–192,5 °C olvadáspontú (bomlik) 3-(4-klór-fenil)-1-[3-(dietil-amino)-propil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on-oxalátot kapjuk.

73–74. példák

A 24. példában ismertetett módon előállított vegyületet a 72. példában leírt módon reagáltatva a 18. táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk.

18. táblázat

Példa sor-száma	(I-k) általános képletű vegyületek	
	$\begin{array}{c} R^7 \\ \\ N \\ \\ R^8 \end{array}$	Op.
73.	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -N \\ \\ H \end{array}$	hidroklorid: 224,5–227 °C *5
74.	1-imidazolilcsoport	oxalát: 184,5–187,5 °C (bomlik) *3

*3 etanolból átkristályosítva

* etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítva

75. példa

18,0 g 3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on, 24,2 g kálium-karbonát, 9,5 g 3-(dimetil-amino)-propil-klorid-hidroklorid, 400 ml acetont és 4 ml víz keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 órán át forraljuk, majd az oldhatatlan anyagot kiszűrjük és az acetont ledesztilláljuk. A maradékhoz 200 ml vizet és 100 ml 10%-os sósavoldatot adunk, majd az így kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával egy órán át forraljuk. Ezt követően az etanolt ledesztilláljuk, majd az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük. A maradékot nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumból az oldószert ledesztillálva olaj formájában 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on-t kapunk.

Tömegspektrum (m/z): 444 (M⁺)

Az így kapott vegyület dietil-éterrel készült oldatához hozzáadunk egy mólekvalensnyi mennyiségű oxálsavat, majd a képződő csapadékot szűrőssel elkülönítjük, végül etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 16,23 g mennyiségben a 130–133 °C olvadáspontú 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on-oxalátot kapjuk.

76–86. példák

A 24., 25B., 26., 28., 29. és 68–72. példák szerinti

vegyületeket a 75. példában ismertetett módon reagáltatva a 19–21. táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk.

19. táblázat

Példa sor-száma	(I-l) általános képletű vegyületek			
	R ⁵	R ⁶	A'	Op.
76.	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -	oxalát: 163–165 °C *5
77.	CH ₃	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	oxalát: 169–170 °C *5
78.	ciklohexil-csoport	H	-(CH ₂) ₃ -	oxalát: 93 °C (bomlik) *9
79.	4-klór-fenil-csoport	H	-(CH ₂) ₂ -	oxalát: 220–221,5 °C (bomlik) *7
80.	4-klór-fenil-csoport	H	-(CH ₂) ₃ -	oxalát: 235–236,5 °C (bomlik) *6
81.	3-klór-fenil-csoport	H	-(CH ₂) ₃ -	oxalát: 190–192,5 °C (bomlik) *3
82.	4-fluor-fenil-csoport	H	-(CH ₂) ₂ -	hidroklorid: 208,5–211,5 °C *9
83.	4-fluor-fenil-csoport	H	-(CH ₂) ₃ -	hidroklorid: 183–185,5 °C *5
84.	4-bróm-fenil-csoport	H	-(CH ₂) ₃ -	hidroklorid: 219–222 °C *5

20. táblázat

Példa sor-száma	(I-m) általános képletű vegyületek oxalátsói			
	R ⁵	A'	$\begin{array}{c} R^7 \\ \\ -N \\ \\ R^8 \end{array}$	Op.
85.	4-klór-benzil-csoport	-(CH ₂) ₃ -	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -N \\ \\ CH_3 \end{array}$	174–176 °C (bomlik) *3

21. táblázat

Példa sorszáma	(I-n) általános képletű vegyületek hidrokloridsói	
	R ⁵	Op.
86.	H	135,6–139,5 °C *5

*3 etanolból átkristályosítva

*5 etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítva

*6 metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítva

*7 metanolból átkristályosítva

*9 etil-acetáttól átkristályosítva

87. példa

Jeges hűtés közben 1,79 g 3-(4-klór-fenil)-1-[3-(metil-amino)-propil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on, 2,18 g kálium-karbonát és 50 ml acetone keverékéhez hozzáadunk 0,65 g allil-bromidot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük, majd az acetont ledesztilláljuk. A kapott olajos maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 20 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így olaj formájában 1-[3-(N-allil-N-metil-amino)-propil]-3-(4-klór-fenil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-ont kapunk.

E vegyület dietil-éterrel készült oldatához 1 mólekvalensnyi mennyiségben oxálsavat adunk, majd a kapott csapadékot szűrőssel elkülönítjük, végül etanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 1,52 g mennyiségben a 172,5–175,5 °C olvadáspontú (bomlik) 1-[3-(N-allil-N-metil-amino)-propil]-3-(4-klór-fenil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on-oxalátsót kapjuk.

88. példa

A 73. példában ismertetett módon előállított vegyületet a 87. példában ismertetett módon kezelve 3-(4-klór-fenil)-1-[3-[N-metil-N-(2-propinil)-amino]-propil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-ont kapunk, amelynek oxalátsója etanol és dietil-éter elegyből végzett átkristályosítás után 166–169 °C-on olvad meg bomlás közben.

89. példa

(1) 10,01 g (0,038 mmól) (±)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin 150 ml piridinnel készült oldatához hozzáadunk 18,57 g (0,057 mól) (S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-propil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez etil-acetátot adunk, majd az ekkor kapott keveréket 5%-os sósavoldattal, vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a felsorolás sorrendjében. Az etil-acetátos fázist elkülönítése után vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A kapott karamellszerű anyagot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, gradiens-eluálást végezve hexán és etil-acetát 5 : 1 és 3 : 1 közötti térfogatarányú elegyeivel. Az először eluálódott frakcióból 10,75 g (51%) mennyiségben 147–151 °C olvadáspontú kristályok alakjában (R)-2-(4-klór-fenil)-4-[(S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-prolil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin különíthető el.

Az ezután eluálódó frakcióból 7,58 g (36%) mennyiségben 171–174,5 °C olvadáspontú kristályok alakjában (S)-2-(4-klór-fenil)-4-[(S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-prolil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin különíthető el.

(2) 9,40 g (0,017 mól) (R)-2-(4-klór-fenil)-4-[(S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-prolil]-3,4-dihidro-2H-1,4-ben-

zotiazint etanol és víz 10 : 1 térfogatarányú elegyből 188 ml-ben szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz 11,2 g (0,172 mól) 86%-os tisztaságú kálium-hidroxidot adunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolytató hűtő alkalmazásával 30 percen át forraljuk, majd jeges vízbe öntjük. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel és ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroformot használva. Végül etil-acetát és hexán elegyből kétszer végzett átkristályosítás után 2,61 g (58%) mennyiségben (R)-(+)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapunk, amelynek olvadáspontja 151–152 °C és fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = +38,0^\circ$ ($c = 1,0\%$, kloroform).

Ugyanilyen módon 7,26 g (0,0132 mól) (S)-2-(4-klór-fenil)-4-[(S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-prolil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazinból 2,45 g (71%) mennyiségben (S)-(-)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin állítható elő. Az utóbbi vegyület olvadáspontja 151–152,5 °C és fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = -38,4^\circ$ ($c = 1,0\%$, kloroform).

(3) Jeges hűtés közben 1,30 g (0,005 mól) (R)-(+)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin és 1,66 ml (0,012 mmól) trietil-amin 16 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadjuk 0,79 ml (0,01 mól) klór-acetil-klorid 4 ml diklór-metánnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékhoz etil-acetátot és vizet adunk. Az etil-acetátos fázist elválasztása után vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Így karamellszerű anyagként 1,84 g mennyiségben (R)-4-(klór-acetil)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapunk.

Az utóbbi vegyület, 8 ml dietil-amin, 1,49 g (0,01 mól) nátrium-jodid és 24 ml tetrahidrofuran keverékét szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd az illékony komponenseket ledesztilláljuk. A maradékhoz etil-acetátot és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd az etil-acetátos fázist elválasztjuk vízzel és ezután telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 50 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,74 g (94%) mennyiségben karamellszerű anyag alakjában (R)-(+)-2-(4-klór-fenil)-4-(dietil-amino-acetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapunk. Tömegspektrum (m/z): 376, 374 (M^+).

E vegyület oxalátsójának olvadáspontja etanolból végzett átkristályosítás után 133–135 °C (bomlik) és fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = +111,9^\circ$ ($c = 1,0\%$, víz).

Pontosan az előzőekben ismertetett módon 1,30 g (0,005 mól) (S)-(-)-2-(4-klór-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazinból 1,72 g (92%) mennyiségben (S)-(-)-2-(4-klór-fenil)-4-(dietyl-amino-acetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin állítható elő. Tömegspektrum (m/z): 376, 374 (M⁺).

E vegyület oxalátsójának olvadáspontja etanolból végzett átkristályosítás után 133–135 °C (bomlik), és fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = -112,6^\circ$ (c = 1,0%, víz).

90. példa

1 l etil-acetátban feloldunk 68,54 g (0,183 mól) (±)-2-(4-klór-fenil)-4-(dietyl-amino-acetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint és 70,16 g (0,183 mól) (2S,3S)-3-[(5-klór-2-nitro-fenil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat, majd az így kapott elegyet közel 500 ml-re betöményítjük és ezután állni hagyjuk. A képződő csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd etil-acetátból kétszer átkristályosítjuk. Így az (R)-izomer sóját kapjuk 30,80 g mennyiségben 153–154 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

Ezt a sót azután dietyl-éter és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat keverékével kezeljük a szabad bázis felszabadítása céljából. Az utóbbit azután sósav és etanol elegyével kezeljük hidroklorid só előállítására céljából. Ezt a sót végül etanol és dietyl-éter elegyből átkristályosítjuk, amikor 12,88 g (17%) mennyiségben (R)-(+)-2-(4-klór-fenil)-4-(dietyl-amino-acetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-hidrokloridot kapunk olyan kristályok alakjában, amelyek olvadáspontja 211,5–212,5 °C és fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = +128,6^\circ$ (c = 1,0, víz).

Pontosan az előzőekben ismertetett módon eljárva, de rezolválószerként (2R,3R)-3-[(5-klór-2-nitro-fenil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat használva (S)-(-)-2-(4-klór-fenil)-4-(dietyl-amino-acetil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-hidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 211–212,5 °C és fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = -126,5^\circ$ (c = 1,0%, víz).

91. példa

(1) 25,0 g (0,080 mól) 3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin, 25,96 g (0,080 mól) (S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-propil-klorid és 800 ml benzol keverékét 60 °C-on 24 órán át keverjük, majd az oldhatatlan anyagokat kiszűrjük és a szűrlethez etil-acetátot adunk. Az így kapott keveréket ezután 5%-os sósav-oldattal, vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk a felsorolás sorrendjében, ezt követően pedig az etil-acetátos fázist elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 1 : 3 térfogatarányú elegyét használva. Az először eluálódó frakcióból 11,97 g (25%) mennyiségben karamellszerű anyag formájában (R)-3-(4-klór-fenil)-1-[(S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-propil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b]-[1,4]tiazint különíthet el.

Tömegspektrum (m/z): 600, 598 (M⁺)

IR spektrum $\nu_{\text{max}}^{\text{szilika}} \text{ (cm}^{-1}\text{): 1680}$

Az ezután eluálódó frakcióból 12,13 g (25,3%) mennyiségben (S)-3-(4-klór-fenil)-1-[(S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-propil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin különíthet el 204–205 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

(2) Argongáz-atmoszférában 11,50 g (0,019 mól) (R)-3-(4-klór-fenil)-1-[(S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-propil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin, 15,0 g (0,227 mól) 86%-os tisztaságú kálium-hidroxid, valamint etanol és víz 10 : 1 térfogatarányú elegyből 230 ml alkotta keveréket visszafolyatós hűtő alkalmazásával 1 órán át forraljuk, majd jeges vízbe öntjük. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, majd ezután etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 3,74 g (63%) mennyiségben (R)-(+)-3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazint kapunk, amelynek olvadáspontja 205–206 °C és fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = +127,7^\circ$ (c = 1,0%, kloroform).

Ugyanígy módon 11,50 g (0,019 mól) (S)-3-(4-klór-fenil)-1-[(S)-N-(2-naftalin-szulfonil)-propil]-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazinból 3,09 g (52%) mennyiségben (S)-(-)-3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin állítható elő. Az utóbbi vegyület olvadáspontja 206–207 °C és fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = 121,1^\circ$ (c = 1,0%, kloroform).

(3) Jeges hűtés közben 2,0 g (0,0064 mól) (R)-(+)-3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin és 2,1 ml (0,015 mól) trietyl-amin 30 ml diklór-metánnal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadjuk 1,0 ml (0,0126 mól) klór-acetil-klorid 5 ml diklór-metánnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 45 percen át keverjük. Ezt követően az oldhatatlan részt ledesztilláljuk, majd a maradékhoz etil-acetátot adunk. Az etil-acetátos fázist elválasztása után vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert desztillálással eltávolítjuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 1 : 4 térfogatarányú elegyet használva. Így 2,40 g (96%) mennyiségben karamellszerű anyag formájában (R)-1-(klór-acetil)-3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazint kapunk.

Ebből a vegyületből 1,20 g (0,0031 mól), 0,93 g (0,0062 mól) nátrium-jodid és 25 ml, tetrahidrofuránnal készült 10%-os dimetil-amin-oldat keverékét szobahőmérsékleten 5,5 órán át keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk. A maradékhoz etil-acetátot és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk. Az etil-acetátos fázist elválasztása után vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás

tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 50 : 1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,15 g (94%) mennyiségben karamellszerű anyagként (R)-(+)-3-(4-klór-fenil)-1-(dimetil-amino-acetil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazint kapunk. Tömegspektrum (m/z): 398, 396 (M⁺).

E vegyület oxalátsója metanol és dietil-éter elegyéből végzett átkristályosítás után 215,5–216,5 °C hőmérsékleten olvad bomlás közben. Fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = +297,0^\circ$ (c = 1,0%, dimetil-formamid).

Az előző bekezdésben ismertetett módon 0,98 g (0,0031 mól) (S)-(-)-3-(4-klór-fenil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]-tiazinból 1,19 g (95%) mennyiségben karamellszerű anyag formájában (S)-(-)-3-(4-klór-fenil)-1-(dimetil-amino-acetil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]-tiazin állítható elő.

Tömegspektrum (m/z): 398, 398 (M⁺).

E vegyület oxalátsója metanol és dietil-éter elegyéből végzett átkristályosítás után 215–216,5 °C hőmérsékleten olvad bomlás közben. Fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = -296,6^\circ$ (c = 1,0%, dimetil-formamid).

92. példa

Ha a 91. példában ismertetett módon járunk el, megfelelő kiindulási anyagból (R)-(+)- és (S)-(-)-3-(4-klór-fenil)-1-(diethyl-amino-acetil)-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]-tiazin-oxalátsó állítható elő.

(R)-(+)-izomer acetontól végzett átkristályosítás után 137–140 °C-on olvad. Fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = +322,7^\circ$ (c = 1%, metanol).

Az (S)-(-)-izomer olvadáspontja acetontól végzett átkristályosítás után 138–140,5 °C. Fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = -321^\circ$ (c = 1,5, metanol).

93. példa

Etil-acetátban feloldunk 7,53 g (0,0169 mól) (±)-1-(dimetil-amino-propil)-3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2-(3H)-ont és 6,50 g (0,0169 mól) (2R, 3R)-3-[(5-klór-2-nitro-fenil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat. Az így kapott reakcióelegyet ezután betöményítjük, majd dietil-étert adunk hozzá és egy éjszakán át állni hagyjuk. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 3,4 g (22%) mennyiségben a (+)-izomer sóját kapjuk 147–148 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

Ebből a vegyületből 2,80 g-ot dietil-éter és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyében keverjük, majd a dietil-éteres fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Így 1,42 g (94%) mennyiségben olaj formájában (+)-1-(dimetil-amino-propil)-3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2-(3H)-ont kapunk.

Tömegspektrum (m/z): 444 (M⁺)

IR ν_{max} cm⁻¹: 1670

$[\alpha]_D^{20} = +80,1^\circ$ (c = 1,0%, kloroform).

E vegyület oxalátsójának olvadáspontja: 101–104 °C, míg fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = +115,9^\circ$ (c = 1,0%, metanol).

Ugyanilyen módon eljárva de rezolválószerként

(2S,3S)-3-[(5-klór-2-nitro-fenil)-tio]-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat használva olaj formájában (-)-1-(dimetil-amino-propil)-3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2-(3H)-ont állíthatunk elő.

5 Tömegspektrum (m/z): 444 (M⁺)

IR ν_{max} cm⁻¹: 1670

$[\alpha]_D^{20} = 80,5^\circ$ (c = 1,0%, kloroform).

E vegyület oxalátsójának olvadáspontja 102–106 °C, míg fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{20} = -118,6^\circ$ (c = 1,0, metanol).

A következő referenciapéldákban kiindulási vegyületek előállítását ismertetjük.

1. referenciapélda

12,6 g 2-amino-tiofenol és 23,6 g nátrium-acetát 150 ml etanollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 23,6 g α -bróm-4-fluor-fenil-ecetsav-metil-észtert, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékhoz vizet adunk. Az így kapott csapadékot szűrővel elkülönítjük, mossuk, szárítjuk, végül tetrahidrofuran és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 21,7 g mennyiségben 2-(4-fluor-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapunk 216–219 °C olvadáspontú kristályok alakjában.

2–4. referenciapéldák

Megfelelő kiindulási anyagokból az 1. referenciapéldában ismertetett módon a 22. táblázatban felsorolt vegyületek állíthatók elő.

22. táblázat

Referenciapélda sorszáma	(II-e) általános képletű vegyület		
	R ⁵	Olvadáspont	(oldószer az átkristályosításhoz)
2.	3-(trifluor-metil)-fenil-metil-fenil-csoport	159–161,5 °C	(tetrahidrofuran–n-hexán)
3.	2,4-diklór-fenilcsoport	227–229 °C	(tetrahidrofuran–n-hexán)
4.	4-metilcsoport	199–201 °C	(tetrahidrofuran–n-hexán)

5. referenciapélda

4,49 g 2-amino-5-klór-tiofenol 30 ml etanollal készült oldatához hozzáadunk 1,63 g 96%-os tisztaságú kálium-hidroxidot, majd az így kapott keverékből az etanolt ledesztilláljuk. A kapott szilárd anyagot 70 ml toluolban szuszpendáljuk, majd a szuszpenzióhoz 7,38 g α -bróm-4-klór-fenil-ecetsav-metil-észtert adunk. Az így kapott reakcióelegyet visszafolyatódó hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk, majd betöményítjük. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, mossuk, szárítjuk, végül tetrahidrofuran és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 6,58 g mennyiség-

ben 230–233,5 °C olvadáspontú kristályok alakjában 7-klór-2-(4-klór-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapunk.

6. referenciapélda

9,38 g 2-klór-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin és 7,91 g tiofén 250 ml metilén-kloriddal készült oldatához kis adagokban hozzáadunk 12,2 g ón(IV)-kloridot 0–5 °C-on, majd ugyanezen a hőmérsékleten 45 percen át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot a szerves fázishoz hozzáadjuk. Az oldószer ledesztillálása után a kapott szilárd anyagot etanollal átkristályosítjuk. Így 8,17 g mennyiségben 174–177 °C olvadáspontú kristályok alakjában 3-oxo-2-(2-tienil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazint kapunk.

7. referenciapélda

A 6. referenciapéldában ismertetett módon megfelelő kiindulási anyagokból a 23. táblázatban ismertetett vegyületet kapjuk.

23. táblázat

Referenciapélda sorszáma	(II-c) általános képletű vegyület		
	R ⁵	Olvadáspont	(oldószer az átkristályosításhoz)
7.	naftilcsoport	246,5–247,5 °C	(tetrahid-rofurán-etanol)

8. referenciapélda

13,5 g 2-amino-fenol 150 ml etil-acetáttal készült oldatához hozzáadjuk 15 g nátrium-hidrogén-karbonát 300 ml vízzel készült oldatát, majd az így kapott keverékhez jeges hűtés és intenzív keverés közben cseppenként hozzáadjuk 32,2 g α-bróm-4-klór-fenil-acetil-klorid toluolos oldatát. Ezt követően az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd a szerves fázist elválasztjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk acetonban, majd az így kapott oldathoz 20 g kálium-karbonátot adunk. Az ekkor kapott elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk és a maradékhoz vizet adunk. Az így kapott vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot mossuk, szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. Végül a maradékot etil-acetát és n-hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 24,0 g mennyiségben 185,5–181,5 °C olvadáspontú kristályok alakjában 2-(4-klór-fenil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazint kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű tiazin- vagy oxazin-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására – a képletben

R¹ és R² hidrogénatomot jelent vagy a benzolgyűrűvel együtt naftalingyűrűt képez,

R³ és R⁴ hidrogénatomot jelent vagy az egyik halogénatomot, a másik hidrogénatomot jelent,

5 X jelentése kénatom vagy oxigénatom,

R⁵ és R⁶ egymástól függetlenül hidrogénatomot 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportot jelent, vagy a halogénatom, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport, trifluor-metilcsoport és 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoportot, naftilcsoportot vagy halogén-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot vagy tienilcsoportot jelent,

10 Z¹ és Z² közül az egyik oxigénatomot és a másik két hidrogénatomot jelent,

A jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, R⁷ és R⁸ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy

20 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomos)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal 5- vagy 6-tagú, adott esetben 1 további nitrogén- vagy oxigén-heteroatomot tartalmazó telített, heterociklusos csoportot vagy egy további nitrogénatomot tartalmazó 5-tagú telítetlen heterociklusos csoportot alkotnak,

25 30 azzal a megkötéssel, hogyha R¹ és R² egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor Z² jelentése oxigénatom, valamint R⁵ és R⁶ közül az egyik halogénatom, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport, trifluor-metilcsoport és 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenil-, naftil- vagy tienilcsoportot jelent –, azzal jellemezve, hogy

(a) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X és Z¹ és jelentése a tárgyi körben megadott – vagy sóját valamely (III) általános képletű vegyülettel – a képletben A és Z² jelentése a tárgyi körben megadott, míg Y¹ és Y² azonos vagy eltérő jelentéssel reakcióképes maradékot jelentenek – reagáltatjuk, majd egy így kapott (IV) általános képletű köztiterméket – a képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, A, Z¹, Z² és Y¹ jelentése a korábban megadott – valamely (V) általános képletű aminvegyülettel – a képletben R⁷ és R⁸ jelentése a tárgyi körben megadott – vagy az utóbbi sójával reagáltatunk, vagy

50 (b) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, S és Z¹ jelentése a tárgyi körben megadott – vagy sóját valamely (VI) általános képletű vegyülettel – a képletben Z², A, R⁷ és R⁸ jelentése a tárgyi körben megadott, míg Y³ jelentése reakcióképes maradék – reagáltatjuk, vagy

55 (c) A helyén etilencsoportot, Z¹ helyén 2 hidrogénatomot és Z² helyén oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X és Z¹ jelentése a tárgyi körben megadott –

vagy sóját (VII) általános képletű akrilsav-származékkal – a képletben Y^2 jelentése az (a) eljárásnál megadott – reagáltatjuk, majd egy így kapott (VIII) általános képletű vegyületet – a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ és X jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (V) általános képletű aminvegyülettel – a képletben R^7 és R^8 jelentése a tárgyi körben megadott – vagy az utóbbi sójával reagáltatunk, vagy

(d) R^7 és R^8 helyettesítők közül legalább az egyik helyén 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására, valamely (I-a) általános képletű vegyületet – a képletben $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, X, A, Z^1$ és Z^2 jelentése a korábban megadott, míg R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy szubsztituált vagy di(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport – vagy sóját valamely (IX) általános képletű vegyülettel – a képletben R^8 jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és Y^4 jelentése reakcióképes maradék – reagáltatjuk,

és kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyület szabad formáját gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk. (Elsőbbsége: 1991. 02. 07.)

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében

R^1 és R^2 hidrogénatomot jelent,

R^3 és R^4 hidrogénatomot jelent, vagy az egyik halogénatomot és a másik hidrogénatomot jelent,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R^5 jelentése naftil-, tienil- vagy halogénatom, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxicsopott, trifluor-metil-csoport és 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoport,

R^6 jelentése hidrogénatom,

Z^1 jelentése két hidrogénatom,

Z^2 jelentése oxigénatom,

A jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport

R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomos)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal 5- vagy 6-tagú, adott esetben 1 további nitrogén- vagy oxigén-heteroatomot tartalmazó telített heterociklusos csoportot alkotnak,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 02. 08.)

3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében R^1 és R^2 benzolgyűrűvel együtt naftilgyűrűt képez,

R^3 és R^4 hidrogénatomot jelent,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, halogén-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy tienil-csoportot vagy halogénatom, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-csoport, trifluor-metilcsoport és 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoportot jelent,

Z^1 jelentése két hidrogénatom,

Z^2 jelentése oxigénatom,

A jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomos)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomos tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal 5- vagy 6-tagú, adott esetben 1 további nitrogén- vagy oxigén-heteroatomot tartalmazó telített heterociklusos csoportot alkotnak,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 03. 07.)

4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében

R^1 és R^2 a benzolgyűrűvel együtt naftilgyűrűt képez,

R^3 és R^4 hidrogénatomot jelent,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, halogén-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy tienil-csoportot vagy halogénatom, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxicsopott, trifluor-metilcsoport és 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport közül megválasztott 1 vagy 2 szubsztituenssel helyettesített fenilcsoportot jelent,

Z^1 jelentése oxigénatom,

Z^2 jelentése két hidrogénatom,

A jelentése 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,

R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkinil- vagy di(1–6 szénatomos)alkoxi-fenilcsoporttal helyettesített 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal 5- vagy 6-tagú, adott esetben 1 további nitrogén- vagy oxigén-heteroatomot tartalmazó telített heterociklusos csoportot vagy egy további nitrogénatomot tartalmazó 5-tagú telítetlen heterociklusos csoportot alkotnak,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 03. 09.)

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^3 és R^4 egyaránt hidrogénatomot jelent, R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, naftil- vagy tienilcsoportot vagy olyan fenilcsoportot jelent, amely 1 vagy 2 szubsztituenset, és pedig halogénatomot vagy trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordoz, R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy 2–6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoportot jelent, vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal nitrogéntartalmú telített monoheterociklusos csoportot, és pedig morfolinil-, pirrolidinil- vagy piperidilcsoportot alkot, azzal a megkötéssel, hogyha R^1 és R^2 egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor Z^2 jelentése oxigénatom, valamint R^5 és R^6 közül az egyik naftil-, tienil- vagy olyan fenilcsoportot jelent, amely 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig halogénatommal vagy trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal szubsztituált, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1991. 02. 07.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^5 és R^6 közül az egyik hidrogénatomot és a másik 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, naftil-, halogén-fenilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomot tartalmazó alkil- vagy olyan fenilcsoportot jelent, amely 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, és pedig halogénatomot, trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, továbbá R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil- vagy di(1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi)-fenilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent, vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal nitrogéntartalmú telített monoheterociklusos csoportot, és pedig morfolinil-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy imidazolilcsoportot alkotnak, azzal a megkötéssel, hogyha R^1 és R^2 egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor Z^2 jelentése oxigénatom, valamint R^5 és R^6 közül legalább az egyik naftilcsoportot vagy olyan fenilcsoportot jelent, amely 1 vagy 2 szubsztituenset hordoz, és pedig halogénatomot, trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1991. 02. 07.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^3 és R^4 egyaránt hidrogénatomot jelent, R^5 és R^6 közül az egyik hidrogénatomot, míg a másik 3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkil-, naftil- vagy olyan fenilcsoportot jelent, amely 1 vagy 2 szubsztituenssel, és pedig halogénatommal vagy trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal szubsztituált, továbbá R^7 és R^8 egymástól függetlenül hidrogénatomot

vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, 2–6 szénatomot tartalmazó alkenil-, vagy 2–6 szénatomot tartalmazó alkinilcsoportot jelentenek vagy együtt a szomszédos nitrogénatommal piperidilcsoportot képeznek, azzal a megkötéssel, hogyha R^1 és R^2 egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor Z^2 jelentése oxigénatom, valamint R^5 és R^6 közül legalább az egyik naftilcsoportot vagy olyan fenilcsoportot jelent, amely 1 vagy 2 szubsztituenset, és pedig halogénatomot vagy trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot hordoz, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületet használunk. (Elsőbbsége: 1991. 02. 07.)

8. A 7. igénypont szerinti eljárás X helyén kénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 02. 08.)

9. A 8. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^5 és R^6 közül az egyik hidrogénatomot és a másik halogén-fenil- vagy trifluor-metil-fenilcsoportot jelent, míg R^7 és R^8 azonos vagy eltérő jelentéssel 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelentenek, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1991. 02. 07.)

10. A 8. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^5 és R^6 közül az egyik hidrogénatomot és a másik klór-fenil- vagy trifluor-metil-fenilcsoportot jelent, míg R^7 és R^8 egyaránt metil- vagy etilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1991. 02. 07.)

11. A 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső 2-(4-klór-fenil)-4-(dietyl-amino)-acetyl-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 02. 08.)

12. A 3. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső 3-(4-klór-fenil)-1-(dietyl-amino)-acetyl-2,3-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 03. 07.)

13. A 4. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képlet alá eső 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-[3-(trifluor-metil)-fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]tiazin-2(3H)-on és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1990. 03. 09.)

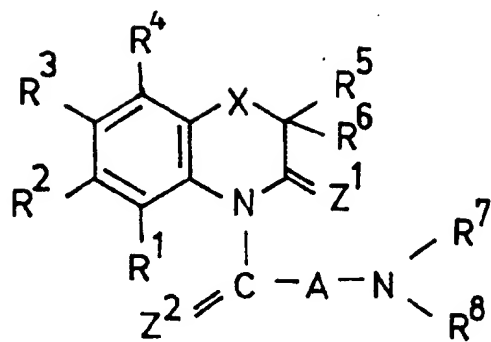
14. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű tiazin- vagy oxazin-származékokat – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z^1 , Z^2 , A és X jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1991. 02. 07.)

15. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű tiazin- vagy oxazin-származékot – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z^1 , Z^2 , A és X jelentése a 2. igénypontban megadott – vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1990. 02. 08.)

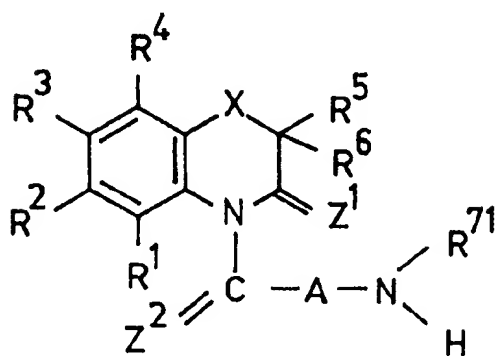
16. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 3. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű tiazin- vagy oxazin-származékot – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z^1 , Z^2 , A és X jelentése a 3. igénypontban

megadott – vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1990. 03. 07.)

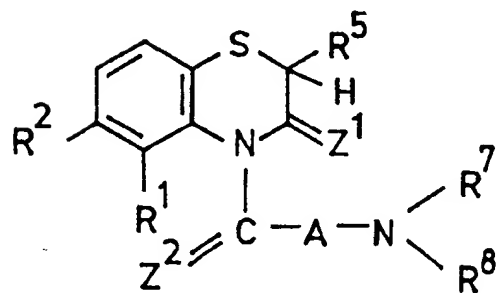
17. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 4. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű tiazin- vagy oxazin-származékot – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , Z^1 , Z^2 , A és X jelentése a 4. igénypont megadott – vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1990. 03. 09.)



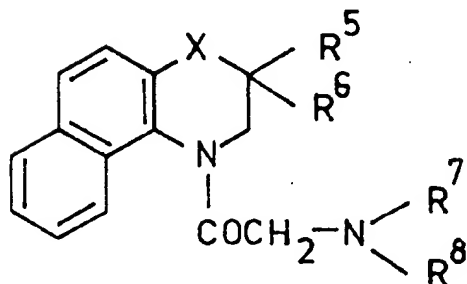
(I)



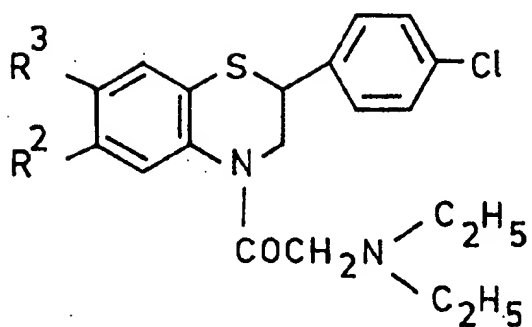
(I-a)



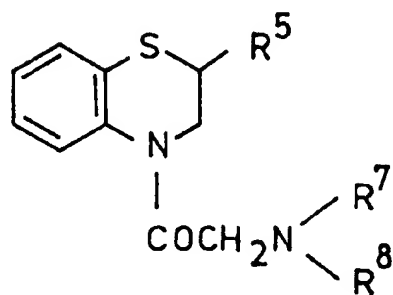
(I-b)



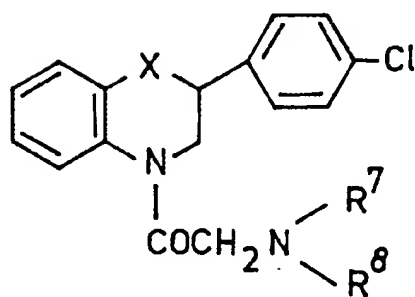
(I-c)



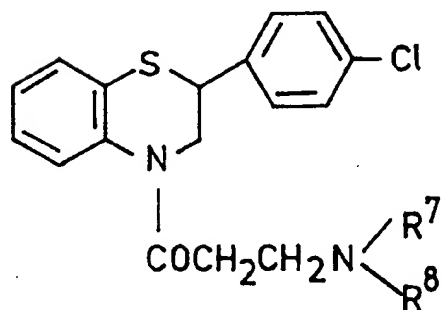
(I-d)



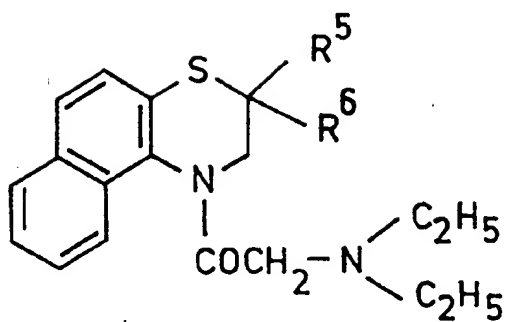
(I-e)



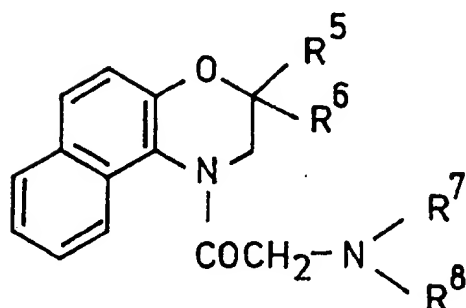
(I-f)



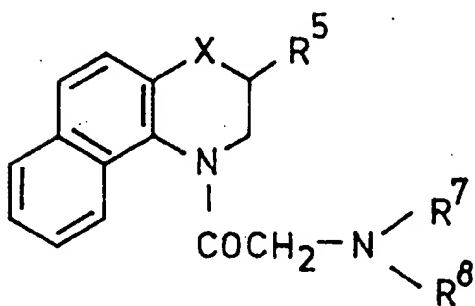
(I-g)



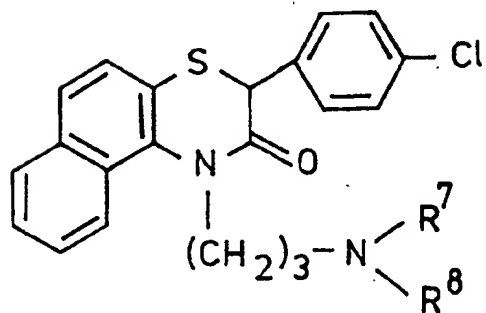
(I-h)



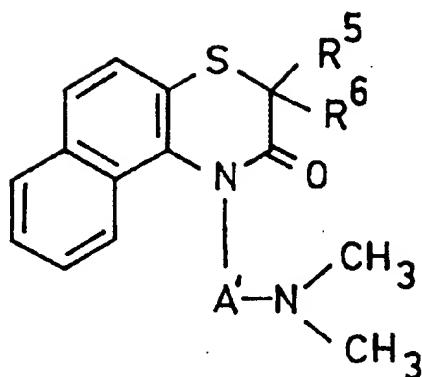
(I-i)



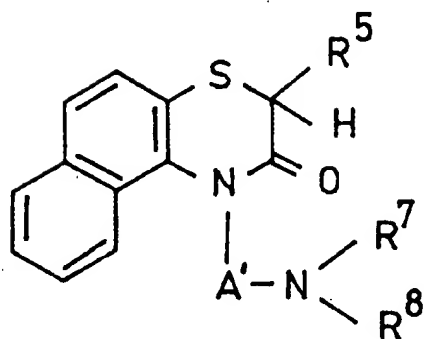
(I-j)



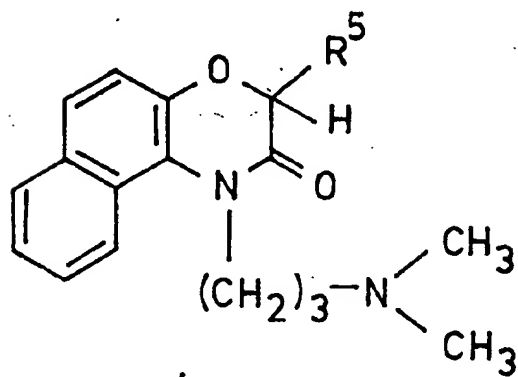
(I-k)



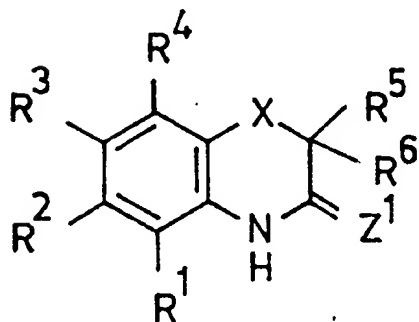
(I-l)



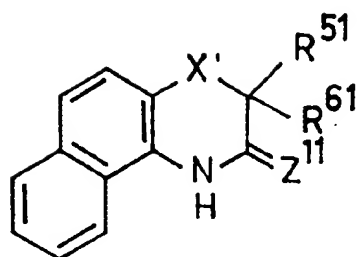
(I-m)



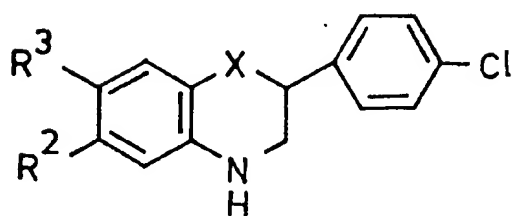
(I-n)



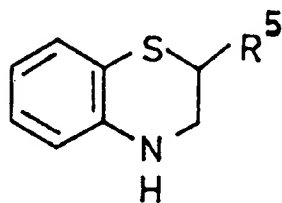
(II)



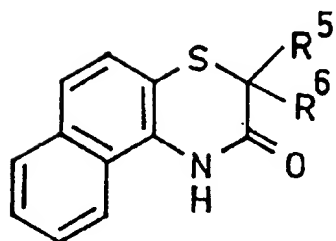
(II-a)



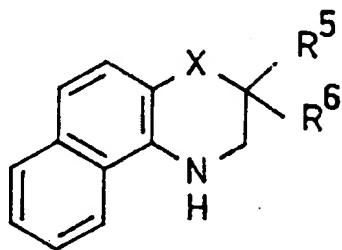
(II-b)



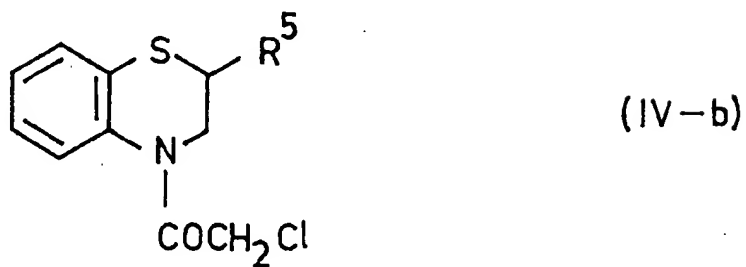
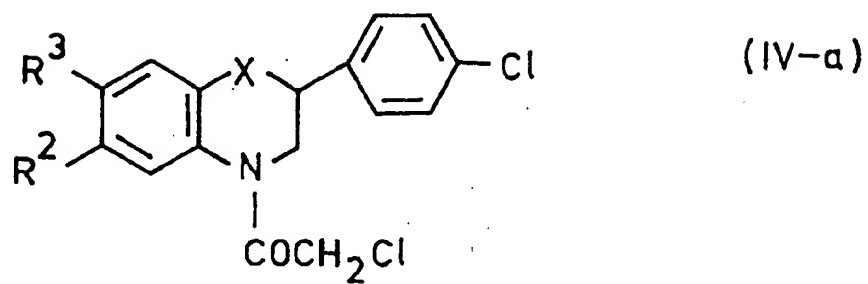
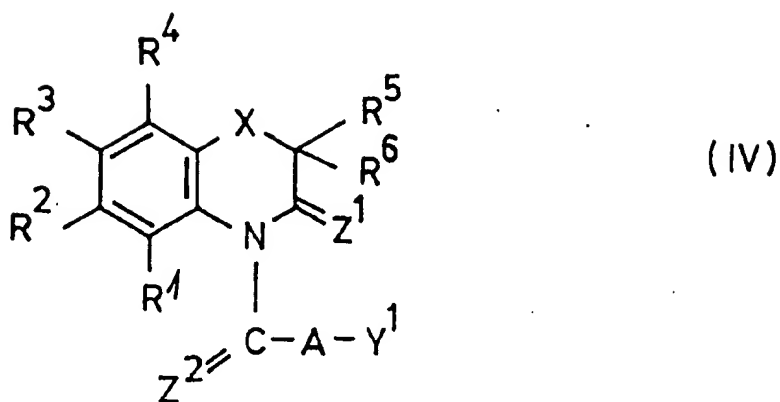
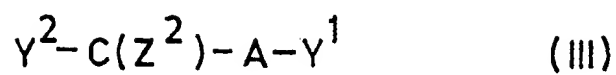
(II-c)

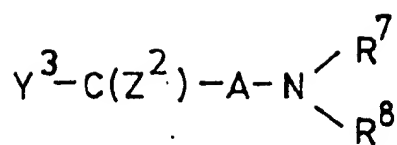


(II-d)

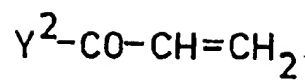


(II-e)

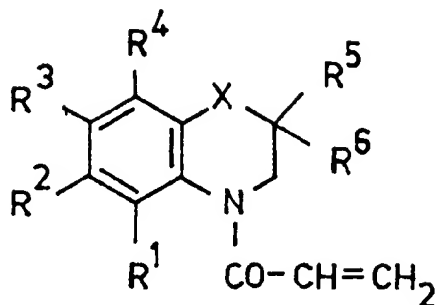




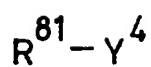
(VI)



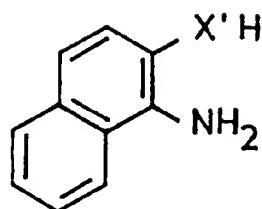
(VII)



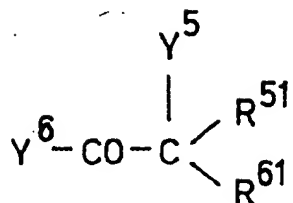
(VIII)



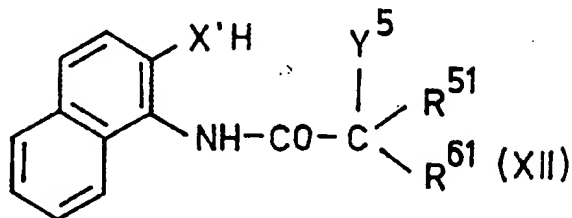
(IX)



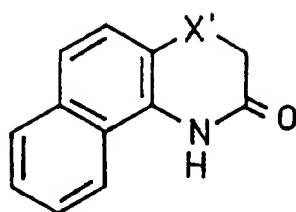
(X)



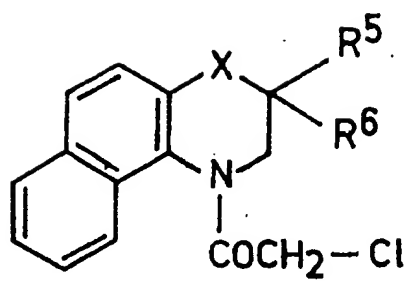
(XI)



(XII)



(XIII)



(IV-c)